

©Borgis

*Ewa Marcinowska-Suchowierska¹, Piotr Głuszko², Janusz Badurski³, Edward Czerwiński⁴,
Krystyna Książkowska-Orłowska⁵, Roman Lorenc⁶, Wojciech Marczyński⁷, Marek Bołanowski⁸,
Miroslaw Jabłoński⁹, Witold Tłustołowicz¹⁰

Leczenie farmakologiczne osteoporozy w Polsce – dostępność, przyczyny braku jego wdrażania

Treatment of osteoporosis in Poland – availability and reasons for lack of implementation

- ¹Klinika Geriatrii, Chorób Wewnętrznych i Chorób Metabolicznych Kości, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa
²Klinika Reumatologii, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji, Warszawa
³ClinicMed, Centrum Chorób Kostno-Stawowych i Kręgosłupa, Białystok
⁴Zakład Chorób Kości i Stawów, Uniwersytet Jagielloński, Kraków
⁵Klinika Rehabilitacji, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji, Warszawa
⁶Wielodyscyplinarne Forum Osteoporozy, Warszawa
⁷Klinika Ortopedii, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny w Otwocku Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa
⁸Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Uniwersytet Medyczny, Wrocław
⁹Klinika Ortopedii i Rehabilitacji, Uniwersytet Medyczny, Lublin
¹⁰Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, Wojskowy Instytut Medyczny, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Obrony Narodowej, Warszawa

Słowa kluczowe

osteoporoza, epidemiologia, diagnostyka, złamania, farmakoterapia, stanowisko ekspertów

Keywords

osteoporosis, epidemiology, diagnostics, fractures, pharmacological treatment, Expert Panel

Adres/address:

*Ewa Marcinowska-Suchowierska
Klinika Geriatrii, Chorób Wewnętrznych i Chorób Metabolicznych Kości CMKP
SPSK im. prof. W. Orłowskiego
ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa
tel. +48 (22) 584-11-01
e.marcinowska@cmkp.edu.pl

WPROWADZENIE

Złamania kości w wyniku osteoporozy są poważnym problemem współczesnej medycyny z powodu ich nie-

Streszczenie

Problemem klinicznym osteoporozy są złamania. Celem diagnostyki jest identyfikacja osób, które są nim zagrożone i wymagają leczenia. Celem leczenia farmakologicznego jest zapobieganie złamaniom kości: pierwszemu u osób, które nie doznały złamania, a następnemu, u których już wystąpiło złamanie. Z opublikowanych danych wynika, że w Polsce pełne leczenie farmakologiczne osteoporozy otrzymuje około 200 000 osób rocznie, czyli mniej niż 10% chorych, u których powinno być stosowane. Sytuacja ta stała się impulsem dla Ekspertów ds. Osteoporozy powołanych przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii celem wyjaśnienia przyczyn tego zjawiska, a także zastanowienia się nad możliwościami poprawy w zakresie wdrażania i prowadzenia przewlekłej terapii tej choroby. Przedstawiona praca omawia aktualne zasady leczenia farmakologicznego osteoporozy ze wskazaniem przyczyn jej niepowodzenia.

Summary

The clinical problem is osteoporosis are fractures. The goal of diagnostics is an identification of persons who are at risk of fractures and thus require treatment. The aim of pharmacological treatment is fracture prevention: first in patients who have not had a fracture yet, second in patients who have already had a fracture. Published data show that the pharmacological treatment of osteoporosis in Poland is received by about 200 000 patients yearly, which is less than 10% of persons who should undergo treatment. Such situation was an impetus for the Expert Panel for Osteoporosis founded by the National Rheumatology Consultant to clarify reasons for this phenomenon as well as propose ways to ameliorate problems in implementing long-term treatment of osteoporosis. The present paper discusses current state of pharmacological treatment of osteoporosis in Poland and reasons for its failure.

korzystnych następstw zdrowotnych oraz ekonomicznych, a globalne ich znaczenie jest ciągle niedoceniane. Z publikowanych danych wynika, że osteoporoza

dotyczy 21% kobiet po 50. roku życia i 6% mężczyzn w analogicznym wieku. Życiowe ryzyko złamania osteoporotycznego wynosi 46,6% dla kobiet i 22,4% dla mężczyzn. Szacuje się, że w Polsce w 2010 roku w populacji powyżej 50. roku życia było ponad 2 mln osób po przebytym złamaniu osteoporotycznym (1). Dane te budzą poważny niepokój, zwłaszcza że według analizy danych IMS National Sales Data, w Polsce pełne leczenie farmakologiczne osteoporozy otrzymuje około 200 000 osób rocznie, czyli mniej niż 10% chorych, u których powinno być stosowane. Ponadto, ponad 80% chorych (brak danych ściślejszych) z dokonanymi złamaniami niskoenergetycznymi po zaopatrzeniu chirurgicznym nie otrzymuje jakiegokolwiek leczenia farmakologicznego osteoporozy, większość nie korzysta też z rehabilitacji. Skutkuje to znacznym wzrostem ryzyka kolejnych złamań i ich powikłań. Należy podkreślić, że w związku ze starzeniem się populacji liczba złamań osteoporotycznych będzie jeszcze narastała, a brak terapii farmakologicznej pogłębi ten problem (1, 2).

Powyżej przytoczone dane stały się powodem pochylenia się Zespołu Ekspertów ds. Osteoporozy przy Konsultancie Krajowym w dziedzinie reumatologii (autorzy tego tekstu, Konsultant Reumatologii W. Tłustochowicz) nad problemem osteoporozy i jej następstw oraz przekazania analizy przyczyn tej niekorzystnej sytuacji w Polsce zarówno Ministrowi Zdrowia, jak również Panu Prezydentowi Rzeczypospolitej Polski w czasie inauguracyjnego Posiedzenia Narodowej Rady Rozwoju. Jako że osteoporoza jest problemem interdyscyplinarnym, chcieliśmy przedstawić podstawowe dane dotyczące celu leczenia farmakologicznego osteoporozy, do kogo powinno być ono skierowane, a na tym tle wskazać propozycje zmiany tej niekorzystnej sytuacji, która w wielu sytuacjach zależy od nas – lekarzy prowadzących tę terapię.

LECZENIE FARMAKOLOGICZNE OSTEOPOROZY

Celem leczenia w osteoporozie jest zapobieganie złamaniom kości: pierwszemu u osób, które nie doznały złamania, a następnemu, u których już wystąpiło złamanie.

Leczenie powinno być skierowane do osób, które są obciążone ryzykiem bezwzględnym złamania w ciągu 10 lat (RB-10) powyżej ryzyka populacyjnego. Do oszacowania RB-10 u kobiet po menopauzie i mężczyzn powyżej 50. r.ż., wcześniej nieleczonych, służy rekomendowany przez Światową Organizację Zdrowia (World Health Organization – WHO) algorytm FRAX. Wysokość progu interwencji leczniczej na podstawie FRAX powinna być ustalana w każdym kraju oddzielnie, w oparciu o dane populacyjne i uwarunkowania ekonomiczne (3).

W Polsce ustalono, że wysokie RB-10, tj. powyżej 10%, wymaga włączenia leczenia farmakologicznego, niezależnie od gęstości minerału kostnego (ang. *bone mineral density* – BMD). Przy średnim zagrożeniu złamaniem (RB-10 pomiędzy 5-10%), o po-

trzebie leczenia może przesądzić wynik pomiaru BMD. Obniżona wartość BMD (T-score < -2,5 SD) może przesunąć ocenę poziomu zagrożenia złamaniem powyżej 10% i zdecydować o konieczności terapii, a prawidłowa wartość wskaże na celowość działań tylko profilaktycznych (zdrowy styl życia, zapobieganie upadkom oraz poprawę ogólnej sprawności fizycznej) (4).

Z dotychczasowych badań wynika, że zaistniałe złamanie osteoporotyczne, nawet przy prawidłowej BMD, jest niezależnym od BMD czynnikiem ryzyka złamania i jego stwierdzenie jest równoważne z rozpoznaniem dużego ryzyka złamania. Oznacza to, że leczenie farmakologiczne osteoporozy należy zastosować u wszystkich osób ze złamaniami po niewielkim urazie, zwłaszcza trzonów kręgowych, kości ramiennej i przedramienia, bliższego odcinka kości udowej, kości piszczelowej (bez względu na wartość BMD). Należy także podkreślić, że długotrwałe (> 3 miesiące) stosowanie glikokortykosteroidów (prednison \geq 5 mg/d lub równoważna dawka innego GKS) zwiększa ryzyko złamania o jeden stopień (z małego na średnie, że średniego na duże) oraz że u osób do 50. r.ż. algorytm FRAX w ocenie ryzyka złamań nie znajduje zastosowania.

Tak więc leczenie farmakologiczne osteoporozy winno się zalecać osobom z dużym (> 10%) ryzykiem złamań w ciągu 10 lat oraz po przebytym złamaniu niskoenergetycznym. Wybór leku natomiast zawsze należy do lekarza (3, 4).

Terapia farmakologiczna osteoporozy wpływa na podstawowe procesy zachodzące podczas przebudowy tkanki kostnej, tj. resorpcję (leki antyresorpcyjne) i/lub tworzenie kości (leki anaboliczne), poprawia zatem gęstość mineralną kości, zwiększając jej wytrzymałość mechaniczną i dlatego jest skuteczna (zwłaszcza leczenie antyresorpcyjne) tylko u osób z niską masą kostną.

Aktualnie lekami zarejestrowanymi do leczenia osteoporozy w Unii Europejskiej są: z grupy antyresorpcyjnej – selektywne modulatory receptora estrogenowego (SERM), aminobisfosfoniany (BS), denosumab (DEN); z grupy leków anabolicznych – parathormon (PTH(1-34)), a o mieszanym działaniu, antyresorpcyjno-anabolicznym – ranelinian strontu (RS).

Podstawą rejestracji i rekomendacji leku do leczenia osteoporozy było wykazanie skuteczności w hamowaniu nowych złamań w próbie wielośrodkowej, podwójnie ślepej, z losowo dobranymi pacjentami, pod kontrolą placebo (Randomized Clinical Trials – RCT) oraz opublikowanie wyników w indeksowanym czasopiśmie. W tabeli 1 przedstawiono analizę ich skuteczności w hamowaniu złamań trzonów kręgowych, złamań szyjki kości udowej oraz złamań pozakręgowych. W tabeli 2 przedstawiono dane rejestracyjne dotyczące skuteczności ich działania w osteoporozie pomenopauzalnej, u mężczyzn i w osteoporozie posterydowej (wtórnej).

W tym miejscu należy podkreślić, że leki zarejestrowane do leczenia osteoporozy nie spełniają kryterium zmniejszającego ryzyko złamania u pacjentów z prawidłową masą kostną, u których ryzyko złamania wpływa

Tabela 1. Skuteczność leków stosowanych w terapii osteoporozy w celu zmniejszenia ryzyka złamań w zależności od ich lokalizacji (w próbach klinicznych z pacjentkami losowo dobieranymi, leczonymi vs placebo + wapń i witamina D).

Terapia	Kręgosłup	Szyjka	Pozakręgowo
Alendronian	✓	✓	✓
Risedronian	✓	✓	✓
Ibandronian	✓		
Zoledronian	✓	✓	✓
Raloxifyfen	✓		
Ranelinian strontu	✓	✓	✓
Teryparatyd	✓	✓	✓
Denosumab	✓	✓	✓

Tabela 2. Leki zarejestrowane do prewencji i leczenia osteoporozy (zakres terapii).

Lek	OP	OM	OPS
Alendronian	✓	✓	✓
Risedronian	✓	✓	✓
Ibandronian	✓		
Zoledronian	✓	✓	✓
Raloxifyfen	✓		
Ranelinian strontu	✓	✓	
Teryparatyd	✓	✓	✓
Denosumab	✓	✓	

OP – osteoporoza pomenopauzalna, OM – osteoporoza u mężczyzn, OPS – osteoporoza posterydowa

z przyczyn innych niż nadmierna resorpcja kości. Jest to powodem wprowadzenia obecnie do praktyki diagnozowania i leczenia zagrożenia złamaniem RB-10, a nie rozpoznania „choroby” i spełnienia jej definicji (zmniejszenie T-score masy kostnej poniżej -2,5) (5).

Warto także zwrócić uwagę na to, że badania kliniczne (RCT) nad skutecznością leków zmniejszających ryzyko złamania prowadzone były głównie u kobiet w wieku 55-70 lat (z brakiem lub niewielką liczbą osób powyżej 75. r.ż.). Analizy *post hoc* badań RCT z risedronianem, kwasem zoledronowym, teryparatydem w wyodrębnionych grupach osób powyżej 75. r.ż. wykazały zmniejszenie ryzyka nowych złamań trzonów kręgowych w stosunku do placebo, a kwas zoledronowy zmniejszył także ryzyko złamań szyjki kości udowej w tej grupie wiekowej. Podobnych analiz nie można było przeprowadzić w badaniach RCT z alendronianem i ibandronianem ze względu na zbyt mały w nich udział osób powyżej 80. r.ż. Ważne jest także odnotowanie, że ranelinian strontu (RS) ma udokumentowane w próbach klinicznych działanie przeciwwłamaniowe zarówno w trzonach kręgowych, jak i szyjce kości udowej u osób w wieku powyżej 80 lat (4, 5), ale obecnie jego stosowanie zostało wyraźnie ograniczone (zwłaszcza u osób z wielochorobowością, która jest częsta u ludzi starych) ze względu na działania niepożądane. Warto także zwrócić uwagę na dane dotyczące działania denosumabu u osób starszych. W analizie *post hoc* 3-letniego badania rejestracyjnego (FREEDOM) wykazano

redukcję ryzyka złamań kręgów oraz biodra w grupie chorych ≥ 75 . r.ż. leczonych denosumabem. Natomiast najnowsze dane pochodzące z przedłużonej fazy badania FREEDOM – 10-letnia obserwacja (FREEDOM-Extension, w którym ponad połowa pacjentek była w wieku powyżej 75. r.ż.) wskazują nie tylko na stały wzrost BMD we wszystkich lokalizacjach, ale i utrzymanie niskiego ryzyka złamań (5, 6).

W związku z niemożnością obiektywizacji skuteczności leczenia farmakologicznego, u osób w wieku sędziwym obecnie stosuje się te same ogólne zasady postępowania i terapii farmakologicznej z wykorzystaniem leków antyresorpcyjnych i anabolicznych, co w przypadku osób młodszych. Wprawdzie jednym z elementów patogenetyki osteoporozy starszej jest zwolniony metabolizm kostny, co wskazuje, że pierwszeństwo winny mieć leki anaboliczne, jednak taki tok rozumowania nie jest w pełni uzasadniony, ponieważ u podłoża osteoporozy starszej leżą często wcześniejsze zmiany kostne związane z rozwojem osteoporozy pomenopauzalnej.

Należy podkreślić, że leczenie farmakologiczne powinno być stosowane łącznie z wapniem w ilości 1200 mg/d i witaminą D w ilości 800-1000 IU/d.

ZASADY WYBORU TERAPII I ZALECENIA W OSTEOPOROZIE

Wybór leczenia farmakologicznego związany jest z wiekiem i współistniejącymi zagrożeniami. W dokonaniu wyboru pomaga nie tylko znajomość wyników prób klinicznych, a zwłaszcza metaanaliza wystandaryzowanych prób klinicznych (uznanych za dowód o najwyższej wiarygodności) oceniających wpływ badanej interwencji na ryzyko złamań, ale także informacja, w jakim wieku oraz po jakim czasie leczenia ujawnia się ich korzystne działanie. Niezbędne jest także śledzenie na bieżąco komunikatów i zaleceń dla Fachowych Pracowników Ochrony zdrowia o ograniczeniach w stosowaniu leków wynikających z nowych danych dotyczących działań niepożądanych.

Uwagi zawarte poniżej mogą ułatwić zalecenie poszczególnych leków osobom wymagającym farmakoterapii (5):

- Pokrycie dziennego zapotrzebowania na wapń i witaminę D odgrywa pierwszoplanową rolę w zapobieganiu i strategii leczenia osteoporozy. W Polsce przy średnim spożyciu wapnia w ilości 400 mg i powszechnym niedoborze witaminy D, zarówno suplementacja 600-800 mg wapnia elementarnego, jak również 800 IU witaminy D jest uzasadniona w 6-8. dekadzie życia; w starszym wieku powyższe wymogi zwiększają się i witaminę D należy podawać w dawce 1000 IU/d przez cały rok.
- Raloxifyfen (RAL) stanowi propozycję dla kobiet z niską masą kostną, ze złamaniami lub bez złamań kręgów, w zapobieganiu osteoporozie kilka lub kilkanaście lat po menopauzie, bez objawów wypadowych. RAL zmniejsza nie tylko ryzyko złamań trzonów kręgowych, ale także zagrożenie

rakiem gruczołu piersiowego; ogranicza również powikłania miażdżycy.

- Aminobisfosfoniany (BS) wykazują dużą skuteczność w zmniejszaniu nowych złamań w obrębie zarówno szkieletu osiowego, jak i obwodowego. Stąd zalecane są do leczenia osteoporozy u chorych z zaistniałymi złamaniami, osób starszych, u których ryzyko złamania szyjki kości udowej wzrasta z wiekiem. Alendronian (10 mg/d, 70 mg raz w tygodniu) i risedronian (5 mg/d, 35 mg raz w tygodniu) hamują ryzyko złamań b.k.k.u. (bliższego końca kości udowej) u osób z zaawansowaną osteoporozą, stanowiąc propozycję dla kobiet i mężczyzn w zaawansowanym wieku. Ibandronian ograniczając zagrożenie nowymi złamaniami kręgow i pozakręgowymi znajduje zastosowanie w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej. Jest on dostępny w dawce 150 mg (od 2005 r.) do stosowania doustnego raz w miesiącu, a także w formie dożylniej w dawce 3 mg – do stosowania raz na 3 miesiące. Zoledronian uzyskał rejestrację do leczenia zaawansowanej osteoporozy pierwotnej u kobiet i mężczyzn oraz w osteoporozie posterydowej u obu płci, przez dożylnie podanie tego leku raz w roku w dawce 5 mg. W długotrwałej terapii BS należy rozważyć możliwość stosowania przerwy w podawaniu leku („drug holiday”).
- Denosumab (DEN) zmniejsza ryzyko złamań kręgow, złamań pozakręgowych i złamań w b.k.k.u. u kobiet z osteoporozą oraz u mężczyzn. Podawanie raz na 6 miesięcy podskórnie, bez konieczności modyfikowania dawki leku u osób z niewydolnością nerek wskazuje na celowość stosowania denosumabu także u ludzi starych, często nieprzestrzegających wymogów terapii innymi lekami ze względu na skomplikowane dawkowanie lub objawy uboczne z przewodu pokarmowego.
- PTH (TER) hamuje ryzyko złamań kręgowych i pozakręgowych u kobiet i mężczyzn w zaawansowanej osteoporozie pierwotnej, a także w osteoporozie posterydowej u obu płci. Analiza stosunku kosztów do korzyści wskazuje na celowość stosowania tego leku u osób o najwyższym stopniu zagrożenia złamaniami i z niską masą kostną.
- Ranelinian strontu (SR) zmniejsza ryzyko złamań kręgow u kobiet z osteopenią, osteoporozą i zaawansowaną osteoporozą. Zmniejsza również ryzyko złamań pozakręgowych u kobiet z niską masą kostną w 8. i 9. dekadzie życia. Oddziałuje także korzystnie u mężczyzn z osteoporozą. Ze względu na jego niekorzystne działanie w zakresie układu sercowo-naczyniowego, stosowanie SR uległo znacznemu ograniczeniu. Można on być opcją terapeutyczną w leczeniu ciężkiej osteoporozy u kobiet po menopauzie i u dorosłych mężczyzn z dużym ryzykiem złamań, u których lecze-

nie innymi produktami leczniczymi zatwierdzonymi w leczeniu osteoporozy nie jest możliwe.

Wybierając lek do terapii osteoporozy, należy mieć świadomość, że:

- według zasad czas trwania leczenia nie powinien przekraczać czasu przeprowadzonego badania klinicznego wykazującego jego skuteczność i bezpieczeństwo. Ponieważ w większości próby kliniczne stanowiące podstawę rejestracji leków trwały 3 lata, to leczenie też powinno tyle trwać. W związku z tym, że osteoporoza to choroba przewlekła, a zaprzestanie podaży leków przeciwosteoporycznych ponownie nasila resorpcję kostną (z wyjątkiem BS), celowe jest przewlekłe (dłuższe niż czas trwania próby klinicznej) podawanie leków. W tej sytuacji wskazane jest baczne obserwowanie chorych pod kątem niekorzystnego przewlekłego ich stosowania, a w przypadku BS (które jako jedyne hamują resorpcję kości po zaprzestaniu ich podaży) rozważenie „drug holiday”,
- nie należy porównywać skuteczności przeciwlamaniowej różnych leków przez przyrównanie BMD i/lub krzywych wydalania markerów biochemicznych przemian kostnych, ponieważ nie wykazano liniowej zależności pomiędzy wzrostem BMD a stopniem hamowania przebudowy kości i ryzyka złamań,
- brak jest wystarczających dowodów na zwiększenie istotnej skuteczności leczenia dzięki łączeniu ww. leków, natomiast należy się liczyć z sumowaniem objawów niepożądanych oraz niekorzystnym zahamowaniem fizjologicznej, potrzebnej przebudowy kości.

OPTIMALIZACJA LECZENIA FARMAKOLOGICZNEGO OSTEOPOROZY – PRZESTRZEGANIE ZASAD LECZENIA

Osteoporoza jest chorobą przewlekłą, wymagającą wieloletniego leczenia. W tej sytuacji jednym z najważniejszych kryteriów wyboru leku staje się akceptacja długotrwałej terapii i przestrzeganie zasad leczenia (*adherence*), tzn. stosowanie się pacjenta do zaleceń lekarskich (*compliance*) oraz czasu, w którym terapia jest prowadzona (*persistence*).

Nieprzestrzeganie zasad leczenia ma negatywny wpływ na efektywność leczenia, czego wykładnikiem jest mniejszy spadek wskaźników przemian kostnych oraz przyrost gęstości mineralnej kości (BMD), co skutkuje statystycznie znamionym wzrostem ryzyka złamań i niesprawności.

Analiza przyczyn niskiej skuteczności leczenia osteoporozy wykazała, że największy wpływ na trwałość, skuteczność, a tym samym i efektywność leczenia ma rodzaj stosowanego preparatu oraz częstość jego stosowania (zalecając lek jeden raz dziennie w rocznej terapii pozostaje od 26 do 50% osób, natomiast przy podaży leku raz na tydzień roczną terapię kontynuuje 36 do 72% chorych), a za najważniejszą przyczynę zaniechania terapii uznano brak motywacji do leczenia. Indywidualne podejście do pacjenta, wybór

właściwego leku (uwzględniając przeciwwskazania do stosowania, objawy uboczne oraz interakcje z innymi lekami), wypracowanie protokołów postępowania z możliwością wprowadzenia bardziej przyjaznego dla pacjenta schematu leczenia mają bardzo ważny wpływ na *adherence* w przypadku leczenia osteoporozy. Osteoporoza często dotyka osób starszych, schorowanych, które z powodu współistniejących chorób przyjmują wiele leków i jest im trudno sprostać wymogom, jakie są stawiane przy przyjmowaniu BS doustnych. Możliwość stosowania BS drogą pozajelitową: raz na 3 miesiące (ibandronian) lub raz na rok (zolendronian) dożylnie pozwala nie tylko na stosowanie BS *i.v.* przy przeciwwskazaniach do ich doustnego podania, ale zwiększa *adherence* (tab. 3). Stosowanie denosumabu raz na 6 miesięcy i to podskórnie powoduje, że można go podawać w domu, zapewniając pełną skuteczność leczenia, bez stresu, z 100% *adherence*.

Tabela 3. Leki zarejestrowane do leczenia osteoporozy: dawkowanie, droga podania.

Lek	Dawkowanie	Droga podania
Alendronian	10 mg/d, 70 mg/tydz.	doustnie
Rizedronian	5 mg/d, 35 mg/tydz.	doustnie
Ranelinian strontu	2 g/d	doustnie
Ibandronian	150 mg/miesiąc 3 mg co 3 miesiące	doustnie dożylnie
Zolendronian	5 mg/rok	dożylnie
Teriparatyd	20 µg/d	podskórnie
Denosumab	60 mg co 6 miesięcy	podskórnie

Zmniejszenie częstości dawkowania leków łącznie z właściwym „follow-up” często wspomaga przestrzeganie leczenia i poprawia wyniki terapii. Bardzo ważne jest monitorowanie chorych, co daje im świadomość ciągłości procesu leczenia. A jest o co walczyć. Przestrzeganie tych zasad daje około 16% zmniejszenie ryzyka złamań u chorych przestrzegających zasad leczenia.

Kolejnym punktem decydującym o tym, czy chory będzie, czy też nie będzie przestrzegać reguł terapii, są przekonania i oczekiwania pacjentów. Dotyczy to każdej terapii długoterminowej chorób przewlekłych. Asymptomatyczny przebieg osteoporozy, odsunięte w czasie wymierne efekty leczenia sprawiają, że chory nie podejmuje leczenia lub je przerywa. Klucz do sukcesu tkwi m.in. w odpowiedniej motywacji pacjenta i uświadomieniu ryzyka związanego z chorobą.

Właściwa relacja lekarz – pacjent odgrywa nieodzowną rolę w poprawie *adherence*. Ważne są także ciągłość monitorowania i dostępność badań diagnostycznych, co wiąże się z odpowiednią organizacją ochrony zdrowia. Należy określić na początku terapii harmonogram spotkań z lekarzem, co wpływa na terminowość wizyt i akceptację przez chorego schematu leczenia, a to przekłada się na efektywność i skuteczność leczenia (5).

STANOWISKO ZESPOŁU EKSPERTÓW DS. OSTEOPOROZY DOTYCZĄCE PRZYCZYN NIEDOSTATECZNEGO LECZENIA FARMAKOLOGICZNEGO OSTEOPOROZY Z PROPOZYCJAMI ICH ROZWIĄZAŃ

Ekspersi wskazują na następujące przyczyny tej niekorzystnej sytuacji i proponują następujące rozwiązania:

1. Brak pewnych danych epidemiologicznych dotyczących liczby złamań osteoporotycznych w Polsce, zwłaszcza najgroźniejszych złamań bliższego końca kości udowej (b.k.k.u) i kosztów ich kompleksowego leczenia, kosztów leczenia powikłań i kosztów pośrednich. Nie są znane także ani dane epidemiologiczne, ani koszty dotyczące leczenia złamań bliższego końca kości ramiennej, dalszego końca kości promieniowej i osteoporotycznych złamań kręgosłupa.
2. W związku z powyższym Ekspersi postulują potrzebę wprowadzenia systemu obowiązkowej sprawozdawczości w postaci np. „karty złamania” w oddziałach urazowych w celu centralnej rejestracji i utworzenia Krajowego Rejestru Złamań b.k.k.u. Złamania te są obciążone wysoką śmiertelnością (w ciągu roku po złamaniu umiera 20-25% kobiet i 30% mężczyzn) oraz najwyższymi kosztami. Pozwoli to na ocenę epidemiologiczną, monitoring, kontrolę standardów postępowania i prawidłowe obliczenie kosztów efektywności leczenia.
3. Powszechny brak leczenia farmakologicznego po złamaniach i brak rehabilitacji mogą być rozwiązane systemem zapobiegania złamaniom opartym na wzorach np. szkockich Fracture Liaison Service (FLS). Polegałby on na wprowadzeniu w jednostkach zajmujących się diagnostyką i leczeniem złamań wyszkolonych koordynatorów (pielęgniarka, fizjoterapeuta), „wyłapujących” pacjentów ze złamaniemi osteoporotycznymi i kierujących ich do ośrodków specjalistycznych (poradni), których zadaniem byłaby dalsza diagnostyka i wdrożenie kompleksowego leczenia. Podobne systemy działają od wielu lat w USA i w krajach europejskich, dając zmniejszenie liczby złamań o ok. 40% i ogromną redukcję kosztów. System ten w Polsce już zapoczątkowała Europejska Fundacja Osteoporozy i Chorób Mięśniowo-Szkieletowych. Monitoring typu FLS może doskonale współdziałać z opisaną powyżej propozycją wdrożenia „karty złamania” i tworzeniem centralnego rejestru złamań.
4. Ekspersi postulują, by profilaktyka kolejnych złamań u osób z już dokonanym złamaniem została uznana za zadanie priorytetowe.

W Polsce funkcjonuje zaledwie ok. 50 (2013 r.) poradni leczenia osteoporozy kontraktowanych przez NFZ. Łączna wartość umów to ok. 12 518 000 PLN. Liczba poradni, a zwłaszcza wielkość kontraktów w poszczególnych województwach są niezwykle różnicowane. W województwie zachodniopomorskim i pomorskim nie ma aktualnie (2015 r.) ani jednej kontraktowa-

nej poradni! Kontrakty dla poradni w wysokości 68 000 PLN w opolskim czy zakontraktowanie tylko jednej poradni w dużym województwie małopolskim (Kraków, 153 000 PLN) trudno uznać za adekwatne do potrzeb, zwłaszcza wobec kontraktu dla 23 poradni w woj. mazowieckim w wysokości 6 000 000 PLN (6).

Ekspertcy postulują dostosowanie wielkości kontraktów, wyceny świadczeń (obecnie 7 punktów za poradę) oraz liczby poradni do liczby ludności w województwach, tak by jedna działająca przez 5 dni w tygodniu poradnia przypadała na 300 000 dorosłych mieszkańców. Nowo zawierane kontrakty (lipiec 2016) powinny być 5-letnie.

5. Z ograniczonym dostępem do poradni wiąże się niewielka liczba aparatów densytometrycznych (DXA) w Polsce, jedna z najmniejszych w Europie (ok. 4 na milion mieszkańców), i to funkcjonujących w większości w ramach usług komercyjnych (2, 7).

Ekspertcy postulują przesunięcie świadczenia specjalistycznego „densytometria” z katalogu W2 do katalogu W3, co zapewni lepszą opłacalność świadczenia i da możliwość kierowania na to badanie chorych przez lekarzy różnych specjalności (ortopeda, reumatolog endokrynolog, geriatra, internista, lekarz rodzinny, spec. rehabilitacji, ginekolog itd.).

Z diagnostyką osteoporozy wiąże się też postulat ekspertów wdrożenia „pakietu diagnostycznego osteoporozy” obejmującego densytometrię, badania obrazowe i biochemiczne (zwłaszcza markery metabolizmu kostnego).

Profilaktykę złamań i wczesnego wykrywania osteoporozy można też, na wzór prewencji np. raka sutka, prowadzić poprzez odpowiednie programy samorządowe lub programy ogólnopolskie finansowane przez NFZ dla grup osób zagrożonych osteoporozą, np. kobiet 50+, mężczyzn 65+. Można też postulować utworzenie szerokiego programu profilaktyki złamań w oparciu o nową Ustawę o Zdrowiu Publicznym.

6. Kryteria rozpoznania osteoporozy są sprowadzone tradycyjnie do pomiarów densytometrycznych DXA i wskaźnika T-score < -2,5. Od wielu lat wiadomo, że złamania osteoporotyczne są warunkiem rozpoznania osteoporozy, a często chorzy z takimi złamaniami nie spełniają parametrów densytometrycznych T-score < -2,5. Ponadto ze względu na bardzo ograniczony dostęp do badań densytometrycznych w Polsce, większość chorych nawet ze złamaniami (80%) pozostaje bez dalszej diagnostyki i leczenia.

Zarówno nasze krajowe „Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie” z 2013 roku, jak i rekomendacje międzynarodowe przyjmują, że złamanieiskoenergetyczne w lokalizacjach głównych (bliższego końca kości udowej, bliźszego końca kości ramiennej, dalszego

końca kości promieniowej, złamań kręgosłupa), a zwłaszcza b.k.k.u. u kobiety po menopauzie i u starszych mężczyzn uznać należy (po wykluczeniu innych przyczyn, np. nowotworów) za złamanie osteoporotyczne wymagające leczenia.

Sygnalizowane przez Ekspertów uporządkowanie kryteriów rozpoznawania osteoporozy pomonopauzalnej i starczej według Siris i wsp. reprezentujących stanowisko National Bone Health Alliance Working Group z 2014 roku (8) obecnie Ekspertcy uważają za optymalne i realne w warunkach polskich.

Zdaniem ekspertów u kobiet po menopauzie (po 50. r.ż.) i u mężczyzn po 65. r.ż. kryteriami decydującymi o rozpoznaniu powinny być (jedno z poniższych):

- złamanieiskoenergetyczne b.k.k.u, bez badania DXA,
- złamanieiskoenergetyczne w lokalizacji głównej (także niektóre przypadki złamania kości przedramienia) oraz osteopenia (lub osteoporoza) w badaniu DXA kręgosłupa lub biodra,
- bez złamań, DXA T-score < -2,5,
- bez złamań (lub ze złamaniami), FRAX BMD > 10% (FRAX dla populacji polskiej).

Przyjęcie w/wym. kryteriów umożliwi wdrożenie leczenia w większej grupie chorych, a przede wszystkim pozwoli na leczenie farmakologiczne chorych po złamaniach b.k.k.u i innych złamań głównych, u których badania densytometryczne nie wykonano lub też wskazywały one na osteopenię, a nie osteoporozę.

Rozpoznanie osteoporozy postuluje wdrożenie kompleksowego leczenia, w tym leczenia farmakologicznego, nie przesądza jednak o tym, jakie to ma być leczenie.

Rozpoznanie osteoporozy wtórnych wymaga diagnostyki specjalistycznej, która wykracza poza wymienione kryteria. Sposób postępowania oraz zadania dla lekarzy POZ i specjalistów zawarto w „Zaleceniach postępowania diagnostycznego i leczniczego”.

7. Ograniczeniem, czy też barierą w dostępie do leczenia, są ceny niektórych leków. Obecnie jedynie bisfosfoniany doustne zażywane raz w tygodniu są w Polsce refundowane. Nasi pacjenci mają jeden z najgorszych w Unii Europejskiej dostęp do terapii refundowanych. W praktyce ceny, a nie przesłanki medyczne decydują o zaliczeniu leku do pierwszej, drugiej czy nawet trzeciej linii leczenia. Przykładowo, teryparatyd, który jest lekiem z wyboru w leczeniu niektórych osteoporozy wtórnych np. po stosowaniu glikokortykosteroidów, a kuracja 24-miesięczna jest prowadzona tylko raz w życiu, nie jest praktycznie w Polsce stosowany ze względu na wysoką cenę i brak refundacji.

Denosumab, lek działający szybko i odwracalnie na metabolizm kostny jest w 70% refundowany

w bardzo ograniczonym zakresie tylko dla kobiet ze złamaniami po 60. r.ż. w drugiej linii leczenia. Refundacja zupełnie nie obejmuje mężczyzn, nawet tych leczonych ablacyjnie z powodu raka prostaty, u których denosumab jest szczególnie wskazany. Brak jest refundacji dla chorych z niewydolnością nerek, mimo że to jedyny lek, który można bezpiecznie stosować u osób z kliresem kreatyniny < 30 ml. Brak jest refundacji dla chorych ze złamaniami niskoenergetycznym, ale bez pomiaru DXA lub z pomiarem niespełniającym kryteriów rozpoznania osteoporozy np. T-score – 2, 3 (osteopenia), co jest bardzo częste. Brak refundacji dla osób młodszych (< 60. r.ż.). Brak refundacji dla chorych bez złamania z przeciwwskazaniami do bisfosfonianów.

Leki z grupy SERM i ranelinian strontu także nie są refundowane.

Tanie i częściowo refundowane bisfosfoniany dostępne u wielu chorych nie są skuteczne i możliwe do zastosowania (przeciwwskazania, działania niepożądane).

W takich przypadkach powinny być dostępne refundowane leki podawane dożylnie lub podskór-

nie. Eksperti postulują więc przewartościowanie uwzględniające koszty leczenia złamań, których można było uniknąć i zdecydowane rozszerzenie refundacji leków.

8. W zakresie prewencji złamań i urazów pomijany jest problem wysokiego ryzyka upadków, zwłaszcza w starszych grupach wiekowych, złamań wiążących się z sarkopenią, postępującą niesprawnością w wyniku różnych chorób, stosowaniem leków, częstym niedoborem witaminy D. Pomijany jest problem osteoporozy u mężczyzn. Powszechny jest brak prewencji osteoporozy wtórnych pomimo opublikowania odpowiednich zaleceń i standardów.

Eksperti widzą pilną konieczność poszerzenia dostępu do różnych form rehabilitacji, kinezyterapii, usprawniania, aktywizacji i edukacji osób starszych – mogą to być zarówno programy lokalne, jak i ogólnopolskie, natomiast osoby, u których wystąpiło już złamanie MUSZĄ mieć zapewniony dostęp do profesjonalnych form rehabilitacji (poradnia, oddział szpitalny, sanatoryjny, opieka w domu itp.) zapewnionej przez NFZ i to niezwłocznie po przebytych złamaniu.

PIŚMIENNICTWO

1. Czerwiński E, Rozpondek P, Synder M et al.: Problem złamań osteoporozy. [W:] Czerwiński E (red. nauk.): Osteoporoza – problem interdyscyplinarny. PZWL, Warszawa 2015: 148-159.
2. IMS Health Data 2015.
3. Kanis JA, Burlet N, Cooper C et al.: European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013; 1: 23-57.
4. Lorenc R, Głuszko P, Karczmarewicz E et al.: Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie. Aktualizacja 2013. *Reumatologia* 2013; 1; wydanie specjalne.
5. Marciniowska-Suchowierska E: Leczenie farmakologiczne osteoporozy. [W:] Czerwiński E (red. nauk.): Osteoporoza – problem interdyscyplinarny. PZWL, Warszawa 2015: 117-135.
6. Bone HG: Ten Years of Denosumab Treatment in Postmenopausal Women With Osteoporosis: Results From the FREEDOM Extension Trial. *ASBMR*. Seattle, WA; October 12, 2015; #LB-1157.
7. <http://www.nfz.gov.pl/>.
8. Siris E, Adler R, Bilezikian J et al.: References in diagnostic criteria for the clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int* 2014; 25: 1439-1443.

otrzymano/received: 10.11.2015
zaakceptowano/accepted: 04.12.2015